

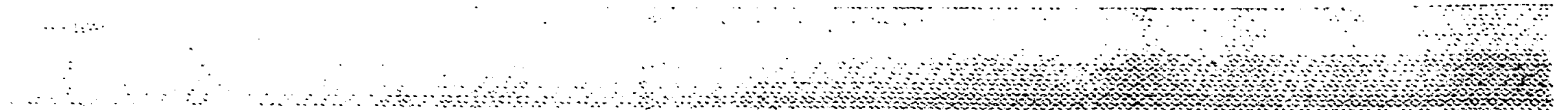
Method for multi-beam manipulation of microparticles.

Patent Number: ☐ EP0517454, B1
Publication date: 1992-12-09
Inventor(s): MISAWA HIROAKI (JP); SASAKI KEIJI (JP); KITAMURA NOBORU (JP)
Applicant(s):: JAPAN RES DEV CORP (JP)
Requested Patent: ☐ DE4231004
Application Number: EP19920304965 19920529
Priority Number(s): DE19924231004 19920916; JP19910130106 19910601
IPC Classification: H05H3/04
EC Classification: H05H3/04
Equivalents: JP3129471B2, ☐ JP4354532, ☐ US5308976

Abstract

Irradiating a plurality of laser beams onto different microparticles or different groups of microparticles permits trapping and/or manipulating of these microparticles or groups of microparticles. By introducing an exciting laser beam it is possible to induce chemical reactions for processing or assembling.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



DEUTSCHES
PATENTAMT

(21) Aktenzeichen: P 42 31 004.0
 (22) Anmeldetag: 16. 9. 92
 (23) Offenlegungstag: 17. 3. 94

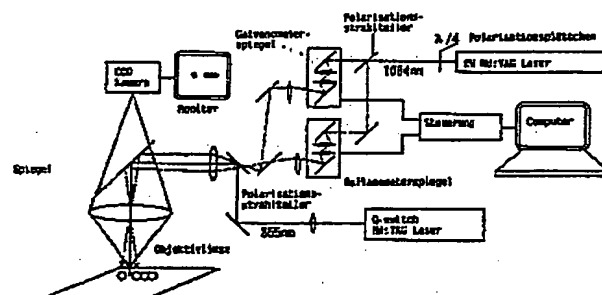
71) Anmelder:
Research Development Corp. of Japan,
Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:
Zumstein, F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Assmann, E.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingsaisen, F., Dipl.-Ing.,
Pat.-Anwälte, 80331 München

(72) Erfinder:
Misawa, Hiroaki, Takatsuki, JP; Sasaki, Keiji, Kyoto,
JP; Kitamura, Noboru, Kyoto, JP

⑤4 Verfahren zur Mehrstrahlmanipulation von Mikropartikeln

57 Bestrahlung mit einer Anzahl von Laserstrahlen auf unterschiedliche Mikropartikel oder unterschiedliche Gruppen von Mikropartikeln, die es erlaubt, diese Mikropartikel oder Gruppen von Mikropartikeln einzufangen und/oder zu manipulieren. Durch Einführen eines angeregten Laserstrahls ist es möglich, chemische Reaktionen für das Verfahren oder einen Zusammenbau von Mikropartikeln auszuführen.



DE 42 31 004 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren für die Mehrstrahlmanipulation von Mikropartikeln. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Mehrstrahlmanipulation von Mikropartikeln, das auf unterschiedlichen Gebieten, wie zum Beispiel der Biotechnologie und der Chemie verwendet werden kann und eine freie Manipulation ohne Berührung von unterschiedlichen Arten von Mikropartikeln in der Größenordnung von einem Mikrometer ermöglicht.

Herkömmlicherweise sind Laserfallenverfahren bekannt, umfassend das "Einfangen" von Mikropartikeln der Größenordnung eines Mikrometers mit einem Laserstrahl. Man unternahm Anstrengungen, um diese Technologie für Zellmanipulationen auf dem Gebiet der Biotechnologie anwenden zu können, und um eine qualitative Verbesserung zu erreichen und Reaktionen von Mikropartikeln auf dem Gebiet der Chemie ausführen zu können.

In Anbetracht dieser Laserfalle haben die vorliegenden Erfinder einige andere Verfahren vorgeschlagen, die einen epochenhaften Fortschritt in der Mikromanipulationstechnologie darstellen, und geeignet zur Ausbildung eines dynamischen Musters in einer Gruppe von Mikropartikeln, zum Ausführen von Mikroverfahren an Mikropartikeln und zur Manipulation von Metallmikropartikeln sind (Japanische Patentanmeldung Nr. 1-318 258, Japanische Patentanmeldung Nr. 2-78 421, Japanische Patentanmeldung Nr. 2-402 063 und Japanische Patentanmeldung Nr. 3-104 517).

Mit diesen Verfahren ist es nun möglich, das Einfangen, den Transfer und die Verarbeitung von Mikropartikeln oder einer Gruppe von Mikropartikeln berührungslos und zu einem bestimmten Zweck zu manipulieren.

Trotz dieses Fortschrittes der Mikromanipulationstechnologie mit einem Laserstrahl ist jedoch bis jetzt noch kein Verfahren entwickelt worden, das die individuelle Manipulation von einer Anzahl von Mikropartikeln erlaubt. Dies bildete ein Hindernis für die Ausdehnung des Anwendungsbereiches der Laserabtastung.

In Anbetracht der obengenannten Umstände liegt der vorliegenden Erfindung eine Aufgabe zugrunde, ein neues Verfahren vorzusehen, das die Probleme bei den herkömmlichen Verfahren, wie sie oben beschrieben sind, löst und ein Einfangen, Verarbeiten und Zusammensetzen von selbst einer Anzahl von Mikropartikeln oder Gruppen von Mikropartikeln erlaubt.

Die Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst.

Verfahren zur Mehrstrahlmanipulation von Mikropartikeln, wobei es die Schritte der Bestrahlung einer Anzahl von Laserstrahlen auf unterschiedliche Mikropartikel oder unterschiedliche Gruppen von Mikropartikeln und das Einfangen und/oder Manipulieren der Mikropartikel oder der Gruppen von Mikropartikeln umfaßt.

Ausführungen der vorliegenden Erfindung, umfassend das Teilen eines einzelnen Laserstrahls und Bestrahlen mit demselben nach einer coaxialen Überlagerung, und Polarisieren eines Laserstrahles, Aufteilen desselben mit einem Polarisationsstrahlteiler (polarized beam splitter) und Bestrahlen mit der gegebenen Anzahl von Strahlen nach einer coaxialen Überlagerung.

Anhand der Zeichnungen werden Ausführungsbeispiele der Erfindung näher beschrieben. Es zeigen

Fig. 1 ein Blockdiagramm, das ein typisches System eines Aufbaus darstellt, der für die vorliegende Erfindung geeignet ist,

Fig. 2 eine Draufsicht, die eine typische Manipulation von Mikropartikeln gemäß der vorliegenden Erfindung darstellt,

Fig. 3 eine Draufsicht, die eine andere typische Manipulation von Mikropartikeln gemäß der vorliegenden Erfindung darstellt, und

Fig. 4 eine Draufsicht, die ferner eine andere typische Manipulation von Mikropartikeln gemäß der vorliegenden Erfindung darstellt.

Die vorliegende Erfindung sieht ein Verfahren für die Mehrstrahlmanipulation von Mikropartikeln vor. Das Verfahren umfaßt die Schritte der Bestrahlung mit einer Anzahl von Laserstrahlen von unterschiedlichen Mikropartikeln oder unterschiedlichen Gruppen von Mikropartikeln und dem Einfangen und/oder Manipulieren der Mikropartikeln oder der Gruppen von Mikropartikeln.

Das Verfahren für die Mehrstrahlmanipulation von Mikropartikeln der vorliegenden Erfindung wird nun mit Bezug zu einigen Ausführungsbeispielen näher beschrieben.

Ein Aufbau eines Systems, der für das Verfahren der vorliegenden Erfindung geeignet ist, ist in Fig. 1 dargestellt. In diesem Aufbau wird ein Laserstrahl zum Einfangen verwendet CWND:YAG (Spektron SL 902 T; Wellenlänge 1064 nm; linear polarisiert). Dieser Laserstrahl wird in einen zirkular polarisierten Stahl mit einem $\lambda/4$ Plättchen umgewandelt, und der sich ergebende polarisierte Strahl wird in zwei Strahlen mittels eines polarisierten Strahlteilers geteilt. Die zwei aufgeteilten Laserstrahlen werden einzeln in zwei axiale Richtungen mit zwei Galvanometerspiegeln abgelenkt (GSZ Q325 DT), und dann mit dem polarisierten Strahlteiler coaxial überlagert. Die zwei Strahlen, deren Polarisationsrichtungen senkrecht zueinander sind, sind durch das Nichtvorhandensein einer gegenseitigen Interferenz gekennzeichnet (d. h. die Intensitätsverteilung ändert sich nicht mit dem relativen Ort des Strahlenganges). Diese Laserstrahlen werden zu einem Mikroskop (Nikon Uptiphot XF) mittels eines Linsensystems gelenkt und auf einer Probe durch eine öl-impregnierte Objektiviinse ($\times 100$, NA = 1,30) konzentriert. Der konzentrierte Punkt hat eine Größe von 1 μm . Die Galvanometerspiegel sind an der Öffnung und an den bildbildenden Stellen des Mikroskops jeweils angeordnet. Unter der Wirkung der Ablenkung, die durch die Galvanometerspiegel verursacht wird, tastet der Brennpunkt die Probe zweidimensional ab. Die Galvanometerspiegel werden durch einen Computer (NEC PC9801 RA) gesteuert: es ist möglich die zwei Strahlen durch Betätigen der Tastatur zu bewegen. Die Laserabtastung ermöglicht es, eine Vielzahl von Mikropartikeln mit jedem Strahl zu erfassen und selbst Metallmikropartikel oder Mikropartikel mit einer geringen Brechung einzufangen. Irgendeine Veränderung der Laserabtastung kann frei durch eine Eingabe an der Tastatur gesetzt werden. Andererseits wird ein angeregter Laserstrahl eines Q-switch YAG Lasers (Güte-Schalter-Laser) (Wellenlänge: 355 nm; Pulslänge: ungefähr 30 ps) verwendet und auf die Probe in coaxialer Überlagerung mit dem Einfanglaserstrahl konzentriert. Das Fortschreiten der Mikropartikelmanipulation wird durch eine CCD Kamera und einen Videorekorder beobachtet. Die Stellung des Laserstrahls und des momentanen Zustandes der Manipulation werden in einer überlagerten Art und Weise auf dem Monitorbildschirm

dargestellt.

Nun wird ein Beispiel, bei dem das obengenannte System verwendet wird, dargestellt, wobei eine Mikro-manipulation mit einer Probe ausgeführt wurde, die durch Dispergieren von monodispersiven Polystyrol-Mikropartikeln mit einem Durchmesser von 3 µm in Ethylen-Glykol aufbereitet wird, das Acrylsäure (Monomer), N,N'-Methylenbisacrylamid (Verbindungsmittel) und DALOCURE 1116 (Photo-Polymerisationsinitiator) darin gelöst hat.

Beispiel der Manipulation

Zuerst werden, wie es in Fig. 2 gezeigt ist, Polystyrol-Latex-Mikropartikel der oben beschriebenen Probe mit zwei einzelnen Strahlen eingefangene und dazu gebracht, durch Bewegen der Strahlen, in Berührung miteinander zu kommen. Dann wird ein angeregter Laserstrahl auf den Berührungspunkt gerichtet, um eine Photopolimerisation auszulösen bzw. zu beginnen. Ein paar Sekunden nach der Laserbestrahlung wird ein Acrylsäuregel auf der Oberfläche der Polystyrolmikropartikel erzeugt, das folglich ein Verschweißen bzw. Verbinden der zwei Mikropartikel verursacht. Nach dem Ausführen des Schweißens durch Bewegen der Strahlen wird die Laserabtastung eines der Strahlen gestartet, um verbundene Mikropartikel einzufangen. Dann, wie es in Fig. 3 gezeigt ist, fängt der andere Laserstrahl das andere Mikropartikel während seiner Bewegung ein und wird dazu gebracht, sich in eine willkürliche Stellung zu den zwei verbundenen Mikropartikeln zu bewegen, um damit in Berührung zu treten. Der angeregte Laserstrahl auf zwei Kontaktpunkte in derselben Art und Weise, wie es oben beschrieben ist, um wiederholt ein Schweißen durch Photopolimerisation auszuführen. Die Wiederholung dieses Zyklus der Manipulation erlaubt das Erzeugen eines Aufbaus aus Mikropartikeln.

Dann wird zum Ausführen einer Drehbewegung dieses Mikropartikelaufbaues, wie er in Fig. 4 dargestellt ist, (a) zuerst die Laserabtastung unterbrochen, um zwei gegenüberliegende Punkte auf dem Aufbau einzufangen, (b) einer der Strahlen so fixiert, daß er als Drehachse dient, und (c) der andere Strahl eine Zirkularabtastung um die fixierte Drehachse als Mittelpunkt der Drehung beginnt. Daraufhin beginnt sich die Mikrostruktur zu drehen.

Es ist selbstverständlich, daß irgendein anderes optisches Laserstrahlssystem verwendet werden kann, um die Manipulation auszuführen, wie sie oben beschrieben ist, und irgendein anderer organischer, anorganischer oder Metallmikropartikel zusätzlich zu organischen Polymeren verwendet werden kann. Eine biologische Probe, wie zum Beispiel eine lebende Zelle, kann auch verwendet werden.

Dieses Verfahren erlaubt die Manipulation von Mikropartikeln mit zwei "einfangenden" Laserstrahlen, die keiner gegenseitigen Interferenz unterliegen, genauso wie mit zwei menschlichen Händen. Die Manipulation ist mit einem Computer vollkommen steuerbar. Durch koaxiales Einführen eines angeregten Laserstrahls ist es ferner möglich, eine chemische Reaktion für das Verfahren oder den Zusammenbau auszuführen.

Gemäß dem Verfahren der Mikromanipulation der vorliegenden Erfindung unter Verwendung einer Anzahl von Laserstrahlen ist es möglich ein Verfahren, ein Zusammensetzen oder eine mechanische Bewegung einer Anzahl von Mikropartikeln oder einer Anzahl von Gruppen von Mikropartikeln auszuführen. Dieses Ver-

fahren ist nicht nur für die Anwendung in Form eines Zusammenbau- oder Antriebsapparates einer Mikromaschine vorgesehen, sondern erlaubt auch den Aufbau und die Steuerung von Mikrostrukturen in der Größenordnung eines Mikrometers, das für physikalische, chemische, mechanische und elektrische Anwendungen von Bedeutung ist.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Mehrstrahlmanipulation von Mikropartikeln, dadurch gekennzeichnet, daß es die Schritte der Bestrahlung von unterschiedlichen Mikropartikeln oder von unterschiedlichen Gruppen von Mikropartikeln mit einer Anzahl von Laserstrahlen und das Einfangen und/oder Manipulieren der Mikropartikel oder der Gruppen von Mikropartikeln umfaßt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein einziger Laserstrahl geteilt wird und koaxial zum Bestrahlen überlagert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Laserstrahl polarisiert und durch einen Polarisationsstrahlteiler geteilt wird und eine Anzahl von koaxialen Strahlen auf die Mikropartikel oder Gruppen von Mikropartikeln gestrahlt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein angeregter Laserstrahl koaxial eingeführt wird um eine chemische Reaktion auszulösen.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

FIG. 1

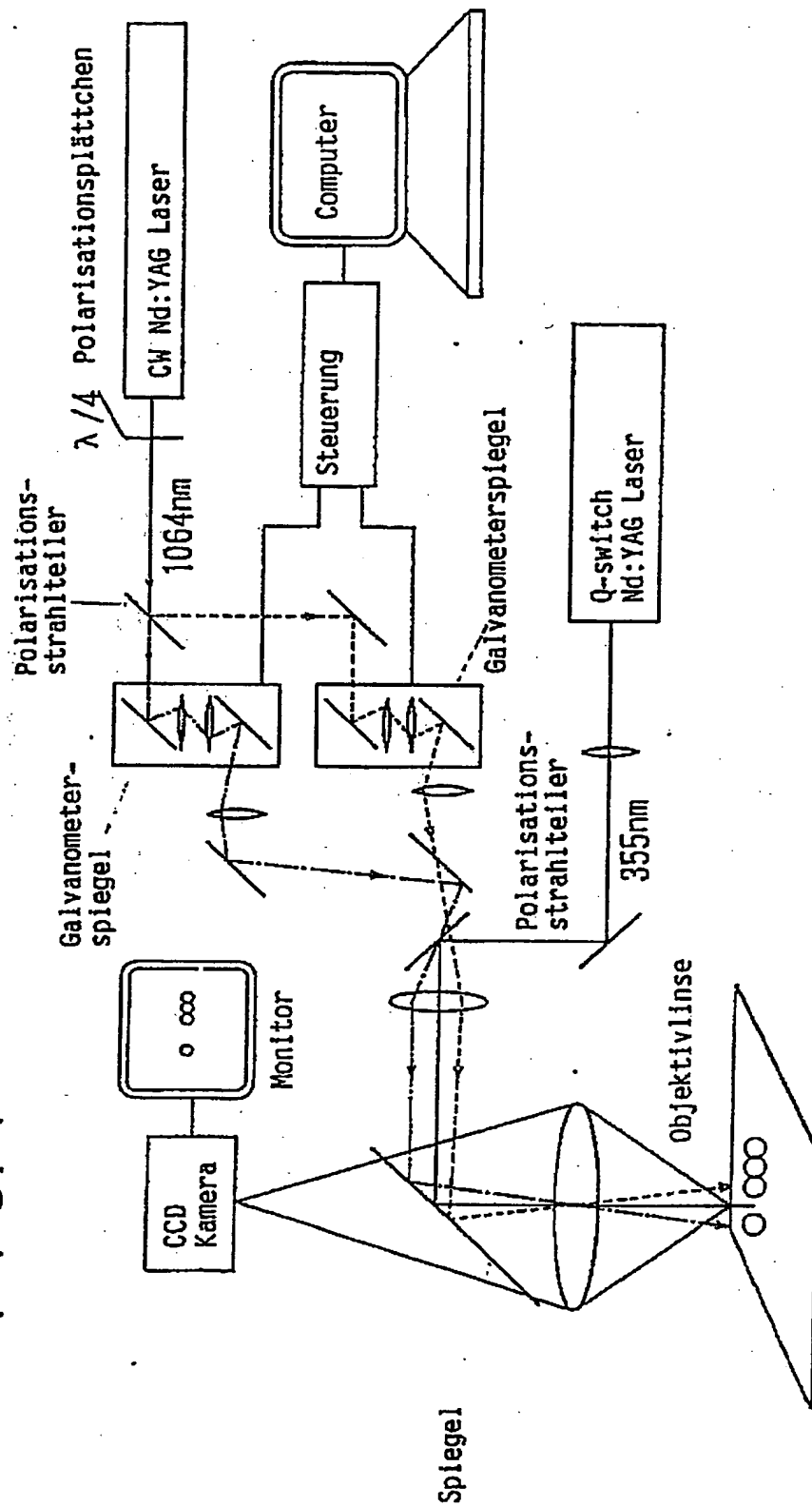


FIG. 2

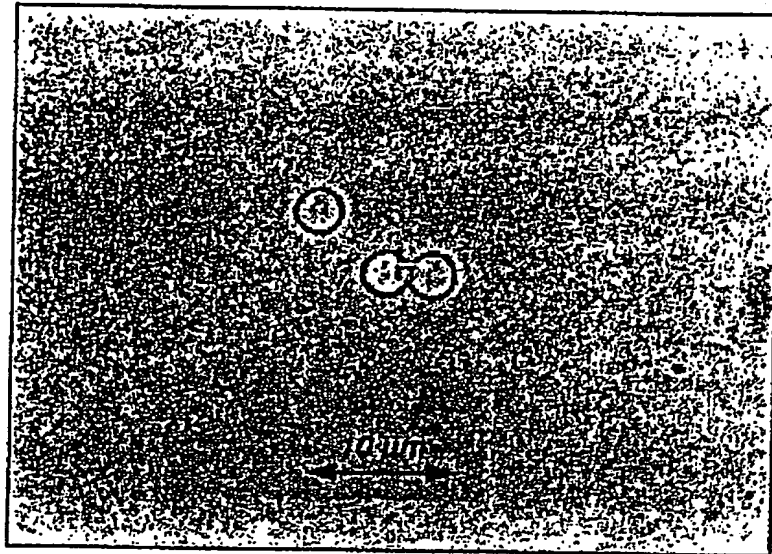


FIG. 3

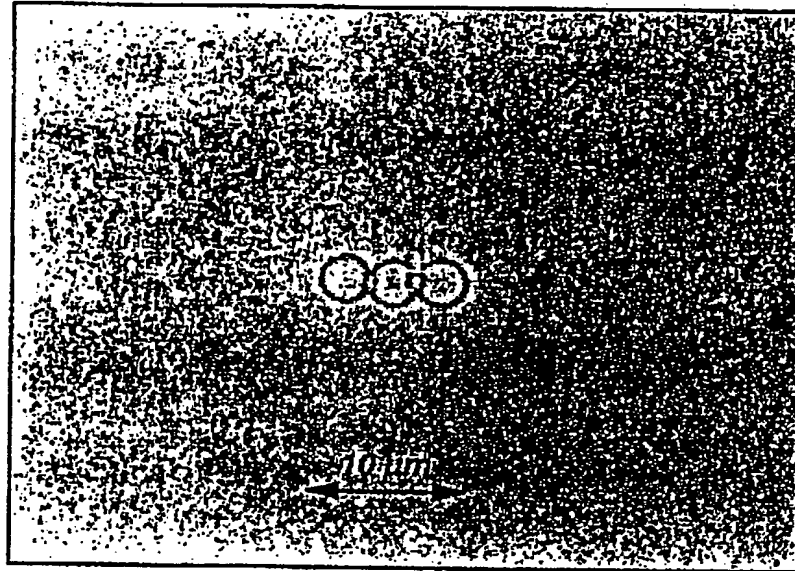


FIG. 4

